



TITLE:

Inhibition of IL-17-committed T cells in a murine psoriasis model by a vitamin D analogue(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kusuba, Nobuhiro

CITATION:

Kusuba, Nobuhiro. Inhibition of IL-17-committed T cells in a murine psoriasis model by a vitamin D analogue. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-07-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22000>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	楠 葉 展 大
論文題目	Inhibition of IL-17-committed T cells in a murine psoriasis model by a vitamin D analogue (マウス乾癬モデルにおいてビタミンD誘導体はIL-17 産生能を有するT細胞を抑制する)		
(論文内容の要旨)			
<p>乾癬は厚い鱗屑と境界明瞭な紅斑を特徴とする慢性炎症性皮膚疾患である。近年 IL-17 や IL-23 を標的とした生物学的製剤の投与により乾癬の皮膚症状が著明に改善することから、乾癬病態形成における IL-23/IL-17 軸の重要性が明らかとなっている。</p> <p>ステロイド剤外用療法と並び、ビタミン D 誘導体の外用療法は乾癬に対する第一選択となる治療法である。ビタミン D 誘導体は表皮増殖抑制作用や免疫調節作用を有することが報告されているが、多くは <i>in vitro</i> 実験の結果に基づいたものであり、ビタミン D 誘導体が生体においてどのように乾癬を抑制するか、いまだ明らかとなっていない。そこで、本研究ではビタミン D 誘導体の一つであるカルシポトリオール(CAL)が生体内で乾癬の免疫学的病態を抑制するメカニズムを、イミキモドクリーム塗布により誘導される乾癬様皮膚炎（イミキモド乾癬）マウスモデルを用いて検討した。</p> <p>イミキモド乾癬モデルにおいて、CAL 塗布群では基剤塗布群と比較して耳介厚、表皮厚が有意に減弱し、CAL 塗布部皮膚の CD45⁺血球細胞数が著明に減少した。基剤塗布群と比較し、CAL 塗布群の耳介では <i>Il17a</i> 発現が有意に減弱しており、イミキモド乾癬に重要な役割を担うとされる IL-17A 産生能を有する Vγ4 陽性 γ δ T 細胞 (Vγ4⁺ T)数が有意に減少していた。これらの結果から、CAL はイミキモド乾癬の IL-17A を介する病態に対して抑制作用を有することが示唆された。</p> <p>IL-17A 産生 T 細胞の増殖、IL-17A 産生には IL-23 が必要であることから、CAL 塗布による IL-17A 産生 Vγ4⁺T 数の減少は、IL-23 産生の抑制に起因している可能性を考えた。イミキモド乾癬においては真皮ではなく表皮内で <i>Il23a</i>、<i>Il12b</i> 発現が上昇しており、これは、イミキモド乾癬において表皮 Langerhans 細胞 (LC)が IL-23 の主要な産生細胞であるという過去の報告に合致していた。CAL 塗布群では表皮における <i>Il23a</i>、<i>Il12b</i> 発現が有意に減弱していた。さらに、CAL はマウス耳介表皮から単離した LC の <i>in vitro</i> における IL-23 産生を抑制した。これらの結果から、CAL はイミキモド乾癬において LC からの IL-23 産生を抑制することで、IL-17A 産生を抑制することが示唆された。</p> <p>イミキモド乾癬では、IL-17A 産生 CCR6⁺Vγ4⁺T 細胞が所属リンパ節で誘導され、イミキモド塗布部皮膚に浸潤することで乾癬様皮膚炎の病態形成に重要な役割を果たすことが知られている。CAL 塗布群では、所属リンパ節における IL-17A 産生 Vγ4⁺T 数が有意に減少しており、CAL 塗布により所属リンパ節における IL-17A 産生 CCR6⁺Vγ4⁺ T の増殖が抑制されることが明らかとなった。 CAL 塗布により所属リンパ節における IL-17A 産生 CCR6⁺Vγ4⁺T の増殖が抑制された群では、イミキモド乾癬惹起後に遠隔皮膚にイミキモドを塗布することで生じる乾癬様皮膚炎の増悪がみられず、遠隔皮膚における IL-17A 産生 Vγ4⁺T 数は有意に減少していた。</p>			

以上の結果から、イミキモド乾癬において、CAL は IL-23、IL-17 産生を抑制することで皮膚炎を抑制するとともに、所属リンパ節における IL-17A 産生 $V\gamma 4^+$ T 数の増殖を抑制し、遠隔皮膚におけるイミキモド乾癬の増悪を抑制することが明らかとなった。

（論文審査の結果の要旨）

本研究は、ビタミン D 誘導体であるカルシポトリオール (CAL)の局所塗布が、イミキモド誘導性マウス乾癬モデルにおいて、IL-17A を介した病態を抑制することを明らかにした。まず、マウス耳介皮膚へのイミキモド塗布により誘導される乾癬様皮膚炎が CAL 塗布により著明に軽減し、IL-17A 産生 T 細胞の集積が抑制されていることを確認した。IL-17A 産生 T 細胞の増殖や IL-17A 産生に重要なサイトカインである IL-23 の mRNA 発現は、イミキモドを塗布した部位の表皮で上昇し、CAL 塗布により抑制されていた。CAL は *ex vivo* 刺激したランゲルハンス細胞の IL-23 mRNA 発現を抑制した。さらに、CAL 塗布はイミキモドを塗布した皮膚の所属リンパ節における IL-17A 産生 T 細胞の増殖を抑制した。この結果は、乾癬様皮膚炎惹起部への CAL 塗布が、IL-17A 産生 T 細胞による遠隔部位の乾癬様皮膚炎をも抑制しうる可能性を示唆する。実際に、イミキモドを塗布した左耳介皮膚に CAL を塗布すると、遠隔部位である右耳介にイミキモドを塗布して誘導される乾癬様皮疹が軽症化し、IL-17A 産生細胞の集積が有意に減弱していた。以上の結果から、イミキモド乾癬において、CAL 塗布は塗布部皮膚への IL-17A 産生 T 細胞の集簇を抑制することで乾癬様皮膚炎を抑制するとともに、所属リンパ節における IL-17A 産生 T 細胞の増殖を抑制しする結果、遠隔皮膚における乾癬様皮膚炎の増悪をも抑制することが明らかとなった。

以上の研究は乾癬におけるビタミン D 誘導体外用の作用機序解明に貢献し、今後の乾癬治療の改善に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和元年 5 月 29 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。